Aus der Universitätsfrauenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
und der Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern
(Chefarzt: PD. Dr. G. A. Hauser)

Arbeit unter der Leitung von PD. Dr. G. A. Hauser

Brauchbarkeit des Syntocinon-Empfindlichkeitstests in der Geburtshilfe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
FELIX AUFDERMAUR
von Luzern und Unteriberg

1962

Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der Universitätsfrauenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
und der Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern
(Chefarzt: PD. Dr. G. A. Hauser)

Arbeit unter der Leitung von PD. Dr. G. A. Hauser

Brauchbarkeit des Syntocinon-Empfindlichkeitstests in der Geburtshilfe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
FELIX AUFDERMAUR
von Luzern und Unteriberg

1962

Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. *Th. Koller*

Tag der Promotion: 28. November 1961

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
92. Jahrgang 1962, Nr. 24, Seite 748

Das Wehenmittel Oxytocin hat nicht nur physiologisches und therapeutisches, sondern in neuerer Zeit auch diagnostisches Interesse gefunden, seitdem *Smyth* 1954 seinen Oxytocin-Empfindlichkeitstest angegeben hat. Dieser ermöglichte ihm, am Ende der Schwangerschaft den ungefähren Geburtsbeginn (A) sowie die Erfolgsaussicht einer Einleitung mit Blasensprengung (B) zu bestimmen.

Technik des Tests nach *Smyth:* 0,10 E Syntocinon[1] wird in 10 ml Wasser gelöst, und in Abständen von je 1 min werden Einzeldosen von 0,01 E i.v. verabreicht. Die Uteruskontraktionen werden mittels eines Tokographen registriert. Die bis zur ersten Kontraktion gebrauchte Syntocinon-Gesamtmenge wird als «Maß» für die Uterusansprechbarkeit angesehen und zur Ermittlung des Geburtsbeginnes bzw. der Erfolgsaussicht einer Einleitung mit Blasensprengung verwendet.

A. Verhältnis zwischen Testdosis und Zeitpunkt der Spontangeburt. – *Smyth* stellte eine signifikante Beziehung zwischen Syntocinon-Dosis und Beginn der Spontangeburt fest. Er fand folgende Parallelität: Nach einer kleinen Testdosis folgt ein kurzes Intervall bis zum Geburtsbeginn, nach einer hohen Testdosis ein langes.

B. Verhältnis der Testdosis zum Erfolg der Blasensprengung

[1] Syntocinon (Sandoz) ist synthetisch hergestelltes Oxytocin.

als Geburtseinleitung. – Bei Patientinnen, die auf 0,04 E Syntocinon oder weniger ansprechen, ist eine Blasensprengung zur Geburtseinleitung innert 24 Std. erfolgversprechend. *Smyth* schlägt vor:

1. Bis zur Testdosis 0,04 E: eine Blasensprengung als Geburtseinleitung, vorausgesetzt, daß der Kopf tief steht.

2. Bei mehr als 0,04 E: Täglich eine intravenöse Oxytocin-Infusion, bis die Patientin auf 0,03 E anspricht, dann Blasensprengung, wenn nicht schon Wehen bestehen oder die Blase spontan gesprungen ist.

Der Test wurde in der Folge, zum Teil in etwas modifizierter Weise, von verschiedenen Autoren nachgeprüft (*Neumann* u. Mitarb.; *Vanden Driesche* u. Mitarb.; *Husslein* u. Mitarb.; *Müller*), wobei die Ergebnisse im wesentlichen mit denen von *Smyth* übereinstimmen. Neuerdings propagieren *Baumgarten* u. Mitarb. einen intranasalen Oxytocin-Test.

Übrigens wurde schon 1933 von *Nef* die gegen Ende der Schwangerschaft zunehmende Empfindlichkeit des Uterus auf Wehenmittel mit Mikrodosen von Pituitrin festgestellt.

Fragestellung

Wir prüften diesen Oxytocin-Empfindlichkeitstest auf seine Brauchbarkeit mittels der Palpationsmethode:

A. Für die Diagnostik des wahrscheinlichen Zeitpunktes der Spontangeburt.

B. Für die Beurteilung der Erfolgschance einer medikamentösen Einleitung mit Syntocinon ohne Blasensprengung, insbesondere bei Übertragungsfällen.

C. Für die Diagnostik der echten Übertragungsfälle.

D. Wir untersuchten ferner mittels dieses Tests, ob bei Nephropathie, Ödemen und Adipositas signifikante Unterschiede in der Syntocinon-Empfindlichkeit bestehen.

Methodik

Die Patientin darf bei der Durchführung des Tests nicht unter der Wirkung von Sedativa stehen. Sie muß während mindestens ¼ Std. vor Testausführung ganz ruhig liegen. Es wird 0,1 E Syntocinon in

20 ml 5%iger Glukose gelöst, und jede Minute innerhalb von 20 sec werden 2 ml dieser Lösung (= 0,01 E Syntocinon) solange i.v. verabreicht, bis eine Uteruskontraktion auftritt. Demnach erstreckt sich der Bereich der Testdosen von 0,01 bis 0,1 E Syntocinon. Die Kontraktionen werden palpatorisch festgestellt. Die Minimaldosis, welche gerade noch eine Uteruskontraktion auslöst, wird als *Testdosis* bezeichnet.

Wir haben uns zum Ziel gesetzt, mit den einfachsten Mitteln der Praxis zu arbeiten. Aus diesem Grunde ersetzten wir den Tokographen durch die Palpationsmethode. Die Ergebnisse mittels Tokographen und Palpation sollen nach *Husslein* u. Mitarb. im wesentlichen gleich sein.

Fehlerquellen. – 1. *Schwangerschaftswehen:* Diese werden oft fälschlicherweise als Syntocinon-Effekt aufgefaßt. Sie lassen sich weder tokometrisch noch palpatorisch von Syntocinon-Kontraktionen unterscheiden.

2. *Kindsbewegungen:* Sie können ebenfalls zu Verwechslungen führen.

3. *Injektionsstich:* Dieser kann seltenerweise auch zur Auslösung einer Uteruskontraktion führen. Deshalb soll nach dem Stich vorerst keine Substanz injiziert werden, um den Sticheffekt abklingen zu lassen.

Wir verlangen hauptsächlich aus den oben angeführten Gründen, daß der Test an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführt werde, um sicherere Schlüsse aus den Testergebnissen ziehen zu können.

Patientengut

An 155 Patientinnen, die wegen fraglicher Übertragung in der Universitätsfrauenklinik Basel hospitalisiert waren, führten wir 276 Teste aus. Von diesen 155 Patientinnen wiesen nur 58 Frauen retrospektiv eine sichere Übertragung auf, also nur ein Drittel. Die restlichen zwei Drittel der Schwangerschaften befanden sich am Termin. Die Diagnose einer Übertragung bzw. eines überreifen Kindes ist vor der Geburt schwierig. Nach der Geburt ist sie durch zusätzliche Anhaltspunkte am Kinde wesentlich erleichtert.

Als Übertragung bezeichnen wir nach *Martius* eine Schwangerschaft von mehr als 296 Tagen. Die Diagnose einer sicheren Übertragung stellten wir auf Grund folgender Kriterien:

1. *Mutter.* – Anamnestisch: Schwangerschaftsdauer von mehr als 296 Tagen bei Berücksichtigung aller Faktoren, wie Datum der letzten Periode, Zyklusdauer, eventuell Konzeptionsdatum, Beginn der unsicheren Schwangerschaftszeichen (Übelkeit, Spannen der Brüste), Auftreten der Kindsbewegungen, Senken des Leibes.

Objektiv: Überprüfung der Schwangerschaftsdauer durch frühere Kontrollen des Fundusstandes, Abnahme des Bauchumfanges nach dem fraglichen Termin.

2. *Kind.* – Pränatal (röntgenologisch): Länge 53 cm oder mehr, Schädellängsdurchmesser 12 cm oder mehr, gute Ausbildung des dista-

len Femur- und proximalen Tibiaepiphysenknochenkernes, Fettschicht über Scapula 3 mm oder mehr.

Postnatal: Länge von 53 cm oder mehr, Geburtsgewicht von 3500 g oder mehr, Schädellängsdurchmesser von 12 cm oder mehr, Waschfrauenhände, Überragen der Fingernägel und Zehennägel über die Kuppe der Endphalangen, Fehlen der Vernix caseosa, Lanugobehaarung im Bereiche des oberen Rückens, der Schulter und des Oberarms oder weniger, Demarkation des Hautnabels.

3. *Placenta:* Infarkte.

4. *Fruchtwasser:* Oligohydramnie.

Unser Patientengut gliedert sich in zwei Gruppen: 1. spontane Geburten mit 118 Testen, 2. medikamentöse Einleitungen (Syntocinon-Infusion) mit 158 Testen. – Diese beiden Kollektive sind keine Parallelserien, da bei denjenigen Patientinnen, welche nicht innert nützlicher Frist spontan geboren hatten, die Geburt eingeleitet wurde. In der ersten wie in der zweiten Gruppe finden sich Geburten am Termin und nach Übertragung. Es wurde nicht nur *ein* Test pro Patientin ausgewertet, sondern alle einer Geburt vorangehenden Teste.

Die Testdosis von 0,1 E Syntocinon (10 Patientinnen mit 20 Testen) wurde in den folgenden Tabellen nicht berücksichtigt, da wir nach den Ergebnissen annehmen mußten, daß sich dort viele fehlerhaft ausgeführte Teste ansammelten. Es finden sich nämlich drei Kategorien in dieser Gruppe (0,1 E): 1. Patientinnen, die nach 0,1 E Syntocinon erstmals Kontraktionen aufwiesen, 2. Patientinnen, die überhaupt nicht mit Kontraktionen reagierten, 3. Patientinnen, bei denen Kontraktionsreaktionen schon vor Verabreichung von 0,1 E Syntocinon aufgetreten waren und übersehen wurden.

Auswertung

A. Brauchbarkeit des Tests zur Bestimmung des Geburtszeitpunktes

Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen Testdosis und Zeitpunkt bis zur Geburt, sowohl bei Spontangeburten als auch bei Einleitungen (Abb. 1). Je mehr Syntocinon bis zur ersten Uteruskontraktion gebraucht wird, um so später tritt die Geburt ein.

Beim *Gesamtmaterial* (Abb. 1/I), das Spontangeburten wie

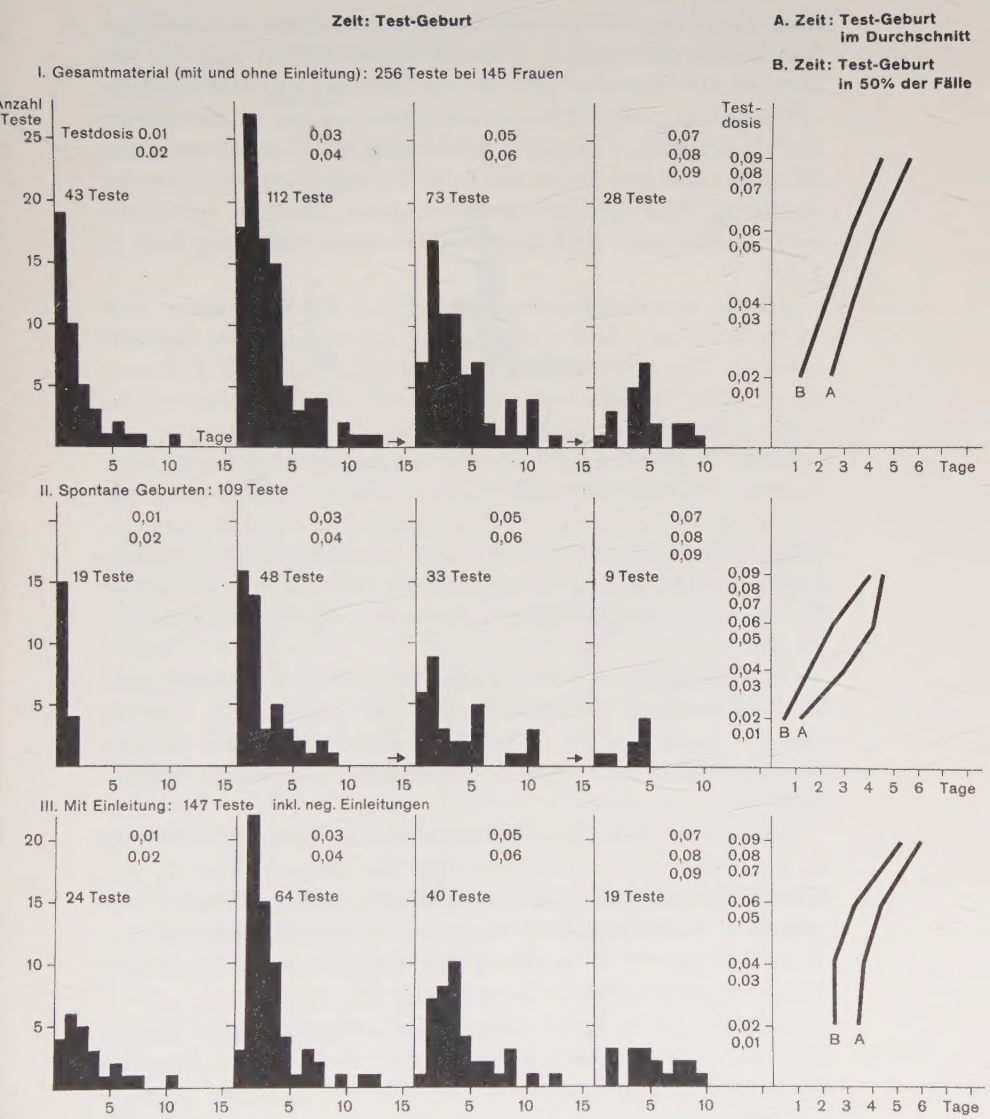

Abb. 1. Eintritt der Geburt in Tagen nach dem Syntocinon-Test. Je mehr Syntocinon bis zur ersten Kontraktion gebraucht wird, um so später tritt die Geburt ein.

auch Einleitungsfälle umfaßt, beobachten wir eine gleichmäßige, fast lineare Korrelation zwischen Testdosis und Zeit bis zur Geburt. Als Faustregel gilt: Bei der Testdosis von 0,02 E Syntocinon, die eine erste Uteruskontraktion auslöst, ist die Geburt in 50% der Fälle 1 Tag nach Ausführung des Tests zu erwarten. Mit jeder weiteren Dosis von 0,02 E Syntocinon, die man zur Auslösung einer ersten Uteruskontraktion benötigt, verschiebt sich der Zeitpunkt der Geburt zusätzlich um einen Tag (Abb. 1/I B).

Bei den *Spontangeburten* (Abb. 1/II) ist der Zeitabstand zwischen Test und Geburt um ½ Tag kürzer als beim Gesamtmaterial. Dies gilt nur für Dosen bis 0,07 E. Ab 0,07 E Syntocinon jedoch nähern sich die Zeitwerte der Spontangeburten denjenigen des Gesamtmaterials (Abb. 1/II B).

Beim Vergleich unserer Resultate mit denen von *Smyth* können wir folgendes feststellen: Unsere Zeiten (vom Test bis zur Geburt) beim *Gesamtmaterial* (Spontangeburten und Einleitungsfälle) stimmen mit denen von *Smyth*, die er für *Spontangeburten* angegeben hat, überein. Unsere Zeiten (vom Test bis zur Geburt) für Spontangeburten hingegen sind um ca. ½ Tag kürzer als bei *Smyth*.

Bei den *Einleitungsfällen* (Abb. 1/III) ändert sich der Zeitabstand zwischen Test und Geburt erst ab Testdosis 0,04 E. Bei den Testdosen von 0,01–0,04 E besteht demnach für eine medikamentöse Einleitung mit Syntocinon die gleiche Erfolgsaussicht.

Innerhalb der *einzelnen Testdosen* besteht eine große Streuung in bezug auf die Zeit zwischen Test und Geburt (Abb. 1). Der tatsächliche Zeitpunkt der Geburt weicht unter Umständen doch erheblich vom statistisch errechneten Durchschnitt ab. Im Einzelfall kann z. B. auch bei der Testdosis von 0,02 E eine Woche vergehen, bis die Geburt eintritt.

Nur bei 0,01 E Syntocinon (Gesamtmaterial) scheint diese Streuung kleiner zu sein, sofern man bei der geringen Zahl von 8 Testen etwas aussagen darf (Abb. 2).

Wir befürworten wie *Husslein* u. Mitarb. an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführte Teste, um so eine größere Sicherheit

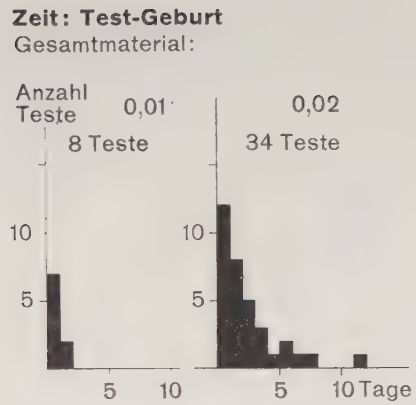

Abb. 2. Einzeldarstellung der Testdosen 0,01 E und 0,02 E Syntocinon beim Gesamtmaterial. Bei 0,01 E ist die Streubreite für die Zeit vom Test bis zur Geburt viel kleiner als bei höherer Testdosis (vgl. Abb. 1).

in der Beurteilung zu erreichen. Wenn diese beiden Teste nicht identische Dosen oder mindestens eine Differenz von 0,01 E Syntocinon aufweisen, so ist der Verdacht groß, daß es sich bei einem der Teste um eine Fehlbestimmung handelte. Bei den inkonstanten Testresultaten (25% aller Fälle) fanden wir eine größere Streuung in der Zeit zwischen Test und Geburt als bei den konstanten Testresultaten.

Die Korrelation zwischen Testdosis und Zeit bis zur Geburt ist kontinuierlich, wie dies in Abb. 3 deutlich zur Darstellung kommt. Man findet keine sogenannte «kritische Grenze».

B. Brauchbarkeit des Syntocinon-Empfindlichkeitstests für die Prognose der Erfolgschance bei medikamentöser Einleitung ohne Blasensprengung (insbesondere Übertragungsfälle)

Wir untersuchten, ob an Hand der Testdosis etwas über den voraussichtlichen Erfolg einer medikamentösen Einleitung ausgesagt werden kann. Tatsächlich finden wir eine deutliche Korrelation zwischen Testdosis und Erfolg der Einleitung. Zu den erfolgreichen Einleitungen rechneten wir alle Fälle mit Geburt innerhalb von 24 Stunden nach Einleitungsbeginn.

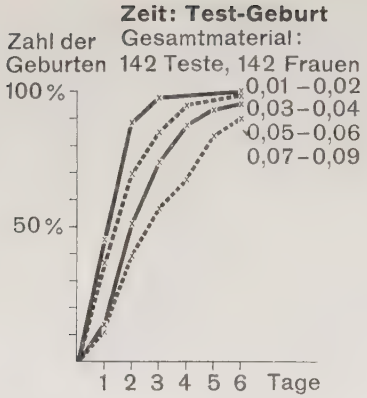

Abb. 3. Darstellung der Zeit zwischen Test und Geburt am Gesamtmaterial bei Berücksichtigung nur des letzten Tests. Kontinuierliche Korrelation zwischen Testdosis und Zeitpunkt der Geburt.

Eine medikamentöse Einleitung bei einer Testdosis bis 0,04 E Syntocinon führt mit großer Wahrscheinlichkeit, bei einer Testdosis von 0,05-0,06 E wahrscheinlich und bei einer solchen über 0,06 E fraglich zum Erfolg (Abb. 4).

Von den 74 Einleitungsfällen sind retrospektiv betrachtet nur 36 sichere Übertragungsfälle. Diese sind entgegen unseren Erwartungen über die einzelnen Testdosen prozentual gleichmäßig verteilt. Wenn man diese Übertragungsfälle zum Erfolg der Einleitung in Beziehung setzt, so fällt auf, daß bei den erfolglosen Einleitungen (32 Patientinnen) in 60% eine sichere Übertragung bestand, bei den erfolgreichen Einleitungen (42 Patientinnen) dagegen nur in 40%. *Bei echten Übertragungen ist die Erfolgsaussicht einer medikamentösen Einleitung geringer als bei Schwangerschaften am Termin.* Demnach besteht bei Übertragungen eine verminderte Ansprechbarkeit auf das injizierte (und eventuell auch auf das endogene) Oxytocin.

C. Bedeutung des Tests in der Diagnostik der Übertragungsfälle

Einen Zusammenhang zwischen Testdosis und Übertragung konnten wir nicht feststellen:

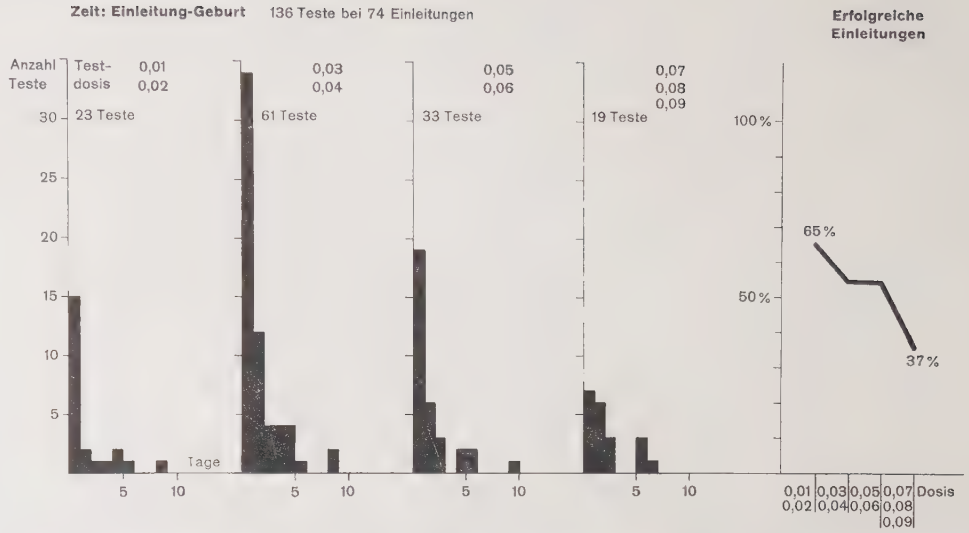

Abb. 4. Darstellung der benötigten Zeit von der Einleitung bis zur Geburt. Erfolgschancen der Einleitungen (rechts in der Abb.). 65 % erfolgreiche Einleitungen bei Testdosis 0,01–0,02 E Syntocinon. Hingegen nur 37 % erfolgreiche Einleitungen bei 0,07–0,09 E.

1. Die echten Übertragungsfälle sind prozentual gleichmäßig über alle Testdosen verteilt.

2. Bei den echten Übertragungen dauert es bei feststehender Testdosis gleich lang bis zur Geburt wie bei den Graviden am Termin.

Bei unserem Patientengut sind übrigens die echten Übertragungen bei den Einleitungsfällen (44% der Fälle) prozentual zahlreicher als bei den Spontangeburten (30% der Fälle).

Der Syntocinon-Test ist demnach für die Diagnose der Übertragung unbrauchbar. Entgegen unserer ursprünglichen Vermutung spricht bei längerer Tragzeit eine niedrige Testdosis nicht für und eine hohe Testdosis nicht gegen eine echte Übertragung (Überreife der Kinder).

D. Syntocinon-Empfindlichkeit bei Nephropathie, Schwangerschaftsödemen und Adipositas

Bei unseren 6 Fällen mit Nephropathie, den 14 Fällen mit Adipositas und den 12 Fällen mit Ödemen sahen wir keine signifikanten Unterschiede in bezug auf die Syntocinon-Empfindlichkeit. *Caldeyro-Barcia* und *Poseiro* beschreiben hingegen eine erhöhte Empfindlichkeit des Uterus auf Oxytocin bei Schwangerschaftstoxikosen bzw. Eklampsie.

E. Weitere Beobachtungen

1. Patientinnen mit einzelnen *Kontraktionen* vor Testbeginn benötigen eine niedrige Testdosis zur Auslösung einer Kontraktion.

2. Primiparae benötigen geringere Mengen von Syntocinon zur Auslösung einer Kontraktion als Multiparae.

3. In der Gruppe der Testdosis 0,1 E findet sich keine Häufung von Sectiofällen. Man hätte erwarten können, daß sich dort Fälle mit schwer pathologischer Wehentätigkeit (primäre und sekundäre Wehenschwäche usw.) anhäufen.

4. Nebenwirkungen des Syntocinon-Tests: Bei einer Patientin beobachteten wir eine Urticaria, die jedoch ohne Therapie innert kurzer Zeit wieder verschwand. Dauerkontraktionen oder sofortiger Geburtsbeginn nach dem Test konnten nie festgestellt werden, hingegen traten gelegentlich einzelne Kontraktionen

auf. In 1 von 276 Testen oder 1 von 155 Fällen erfolgte 21 Std. nach dem 2. Syntocinon-Test (0,1 E) ohne Wehenbeginn das Absterben des sicher übertragenen Kindes (= nur 0,6% Mortalität). Ein Zusammenhang mit dem Syntocinon-Test ist unwahrscheinlich. Der Syntocinon-Test hat demnach kein erhöhtes Risiko für das Kind zur Folge.

F. Vorteile des Syntocinon-Tests

1. Bestimmung des voraussichtlichen Zeitpunktes der Geburt.
2. Gezieltere Einleitungen mit mehr Aussicht auf Erfolg bei Übertragungen.
3. Die Wartezeit bei fraglichen Übertragungen, die den Frauen sehr unangenehm ist, wird durch eine ungefährliche, aber prognostisch wertvolle Maßnahme psychisch günstig überbrückt.

Zusammenfassung. – Die Erfahrungen an 276 modifizierten Syntocinon-Empfindlichkeitstesten an 155 Patientinnen zeigen folgende Ergebnisse:

1. Es besteht eine kontinuierliche Korrelation zwischen Höhe der Testdosis und Zeitpunkt der Spontangeburt, d. h. je kleiner die Testdosis, um so früher die Spontangeburt (in Übereinstimmung mit *Smyth*). Als Faustregel gilt: Bei der Testdosis von 0,02 E Syntocinon tritt die Geburt nach ca. 12 Std. ein. Mit jeder weiteren Dosis von 0,02 E Syntocinon, die man zur Auslösung einer ersten Uteruskontraktion braucht, verschiebt sich der Zeitpunkt der Geburt zusätzlich um 24 Std.
2. Eine medikamentöse Einleitung bei einer Testdosis bis 0,04 E Syntocinon führt mit großer Wahrscheinlichkeit, bei einer Testdosis von 0,05–0,06 E wahrscheinlich und über 0,06 E fraglich zum Erfolg.
3. Die Erfolgsaussicht einer medikamentösen Einleitung ist bei sicherer Übertragung geringer als bei normalen Schwangeren am Termin. Die Ursache der Übertragung beruht wahrscheinlich auf einer relativen Unansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin.

Der Syntocinon-Empfindlichkeitstest eignet sich daher gut für die Angabe des ungefähren Zeitpunktes der Spontangeburt und für die Beurteilung der Erfolgschance einer medikamentösen Einleitung, nicht aber für die Diagnose der Übertragung.

Summary. – Modified Syntocinon sensitivity tests were performed on 276 occasions in 155 gravidae. It was found that:

1. A continuous correlation exists between the test dose producing a positive response and the time of onset of spontaneous labour, i.e. the smaller the test dose, the earlier labour commences. This is in harmony with the findings of *Smyth*. As a rough guide, a patient who responds to a test dose of 0.02 units of Syntocinon will probably go into spontaneous labour after about 12 hours. Each further 0.02 units of Syntocinon needed to elicit a first uterine contraction adds 24 hours to the period that will probably elapse before onset of labour.

2. Artificial induction will most probably be successful in patients responding to a test dose of 0.04 units, has good prospects of success in patients responding to 0.05–0.06 units, but has an unfavourable prognosis in patients who only respond to doses greater than 0.06 units.

3. The prospects of successful artificial induction are less favourable in postmaturity than in normal gravidae at term. Postmaturity is probably due to a relatively low sensitivity of the uterus to oxytocin.

The Syntocinon sensitivity test is therefore useful for predicting the approximate time of onset of spontaneous labour and for assessing the prospects of successful artificial induction. It is valueless for the diagnosis of postmaturity.

Wir danken der Firma Sandoz AG., Basel, für die wertvolle Unterstützung dieser Arbeit.

Baumgarten K. und *Hofhansel W.:* Geburtsh. u. Frauenheilk. **21,** 10 (1961). – *Bayer R.:* Zbl. Gynäk. **82,** 241 (1961). – *Caldeyro-Barcia R.* und *Poseiro J. J.:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **75,** 813 (1959). – *Husslein H., Baumgarten K.* und *Hofhansel W.:* Zbl. Gynäk. **82,** 49 (1960). – *Martius H.:* Arch. Gynäk. **183,** 560 (1953). – *Müller H. A.:* Arch. Gynäk. **191,** 65 (1958). – *Nef P.:* Diss. Zürich 1933. – *Neumann E., Desart H.* und *Ledoux P.:* Gynéc. et Obstét. **58,** 79 (1959). – *Nixon W. C. W.* und *Smyth C. N.:* Triangel **3,** 239 (1958); J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **64,** 35 (1957); Amer. J. Obstet. Gynec. **77,** 393 (1959). – *Smyth C. N.:* Triangel **3,** 150 (1957); Lancet **1958**/I, 237. – *Vanden Driesche R.* und *Reygaerts J.:* Bull. Soc. belge Gynéc. Obstét. **28,** 227 (1958).